



BC



Offenlegungsschrift

DE 198 25 804 A 1

⑮ Int. Cl. 6:
C 07 D 337/08
C 07 H 15/26
C 07 H 17/00
A 61 K 31/38

⑯ Aktenzeichen: 198 25 804.6
⑯ Anmeldetag: 10. 6. 98
⑯ Offenlegungstag: 16. 12. 99

⑯ Anmelder:
Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, 65929
Frankfurt, DE

⑯ Erfinder:
Frick, Wendelin, Dr., 65510 Hünstetten, DE; Enhsen,
Alfons, Dr., 64572 Büttelborn, DE; Glombik, Heiner,
Dr., 65719 Hofheim, DE; Heuer, Hubert, Dr., 55270
Schwabenheim, DE

⑯ Entgegenhaltungen:
WO 96 08 484 A1

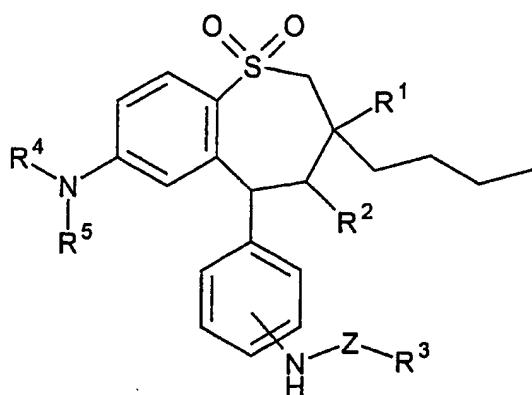
DE 198 25 804 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ 1,4-Benzothiazepin-1,1-dioxidderivate, Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung

⑯ Die Erfindung betrifft substituierte 1,4-Benzothiazepin-1,1-dioxidderivate und deren Säureadditionssalze. Es werden 1,4-Benzothiazepin-1,1-dioxidderivate der Formel I,



I

worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und Z die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate sowie Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich z. B. als Hypolipidämika.

DE 198 25 804 A 1

BEST AVAILABLE COPY

Beschreibung

Die Erfindung betrifft substituierte 1,4-Benzothiazepin-1,1-dioxidderivate, deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

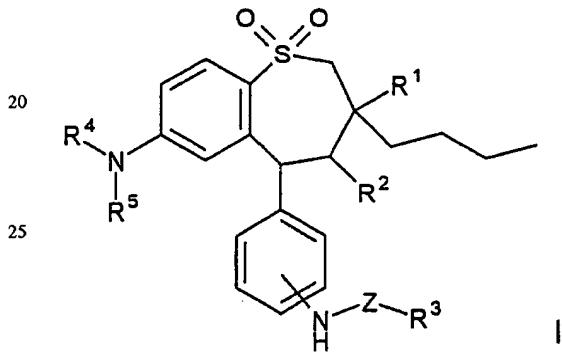
5 Es sind bereits 1,4-Benzothiazepin-1,1-dioxidderivate sowie deren Verwendung zur Behandlung von Hyperlipidämie sowie Arteriosklerose und Hypercholesterinämie beschrieben worden [vgl. PCT Anmeldung Nr. PCT/US97/04076, Veröffentlichungs-Nr. WO 97/33882].

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, weitere Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare hypolipidämische Wirkung entfalten.

10 Insbesondere bestand die Aufgabe darin, neue Verbindungen zu finden, die gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen, bereits bei einer niedrigeren Dosierung eine höhere fäkale Gallensäureausscheidung bewirken.

Eine Dosierungsreduzierung des ED₂₀₀ Wertes um mindestens den Faktor 5 gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen war besonders wünschenswert.

15 Die Erfindung betrifft daher 1,4-Benzothiazepin-1,1-dioxidderivate der Formel I,



30 worin bedeuten

R¹ Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

R² H, OH, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl;

35 R³ Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest, wobei der Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest oder Tetrazuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;

Aminosäurerest, Diaminosäurerest, Triaminosäurerest, Tetraaminosäurerest, wobei der Aminosäurerest, Diaminosäurerest, Triaminosäurerest oder Tetraaminosäurerest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe;

R⁴ Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

40 R⁵ Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

Z-(C=O)_n-C₀-C₁₆-Alkyl-, -(C=O)_n-C₀-C₁₆-Alkyl-NH-, -(C=O)_n-C₀-C₁₆-Alkyl-O-, -(C=O)_n-C₁-C₁₆-Alkyl-(C=O)_m, eine kovalente Bindung;

n 0 oder 1;

m 0 oder 1;

45 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen ein oder mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

R¹ Ethyl, Propyl, Butyl;

R² H, OH, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl;

50 R³ Zuckerrest, Dizuckerrest, wobei der Zuckerrest oder Dizuckerrest, gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;

Aminosäurerest, Diaminosäurerest, wobei der Aminosäurerest oder Diaminosäurerest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe;

R⁴ Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

R⁵ Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

55 Z-(C=O)_n-C₀-C₁₆-Alkyl-, -(C=O)_n-C₀-C₁₆-Alkyl-NH-, -(C=O)_n-C₀-C₁₆-Alkyl-O-, -(C=O)_n-C₁-C₁₆-Alkyl-(C=O)_m, eine kovalente Bindung;

n 0 oder 1;

m 0 oder 1;

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

60 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen ein oder mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

R¹ Ethyl;

R² OH;

R³ Zuckerrest, wobei der Zuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;

65 Diaminosäurerest wobei der Diaminosäurerest, gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe;

R⁴ Methyl;

R⁵ Methyl;

DE 198 25 804 A 1

Z -(C=O)-C₀-C₄-Alkyl, eine kovalente Bindung;
sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfundungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z. B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoc-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isothion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfundungsgemäßen Verbindung, z. B. ein Ester, das bei Verabreichung an einen Säuger, wie z. B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine solche Verbindung oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung sind Prodrugs der erfundungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfundungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z. B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfundungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z. B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,1 mg bis 100 mg (typischerweise von 0,1 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z. B. 0,1–10 mg/kg/Tag. Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0,01 bis 100 mg, typischerweise von 0,02 bis 50 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht des vom Salz abgeleiteten Benzothiazepin-Ions. Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfundungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfundungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale und perorale (z. B. sublinguale) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignete Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

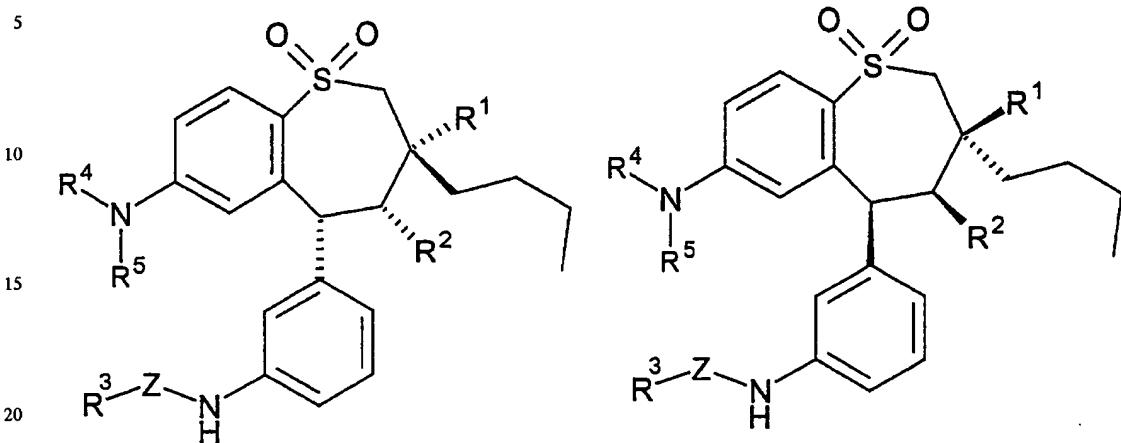
Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulat; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulvormigen, mit einem inertem flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin sowohl Isomerengemische der Formel I, als auch die reinen Stereoisomere

der Formel I, sowie Diastereomerengemische der Formel I als auch die reinen Diastereomere. Die Trennung der Gemische erfolgt auf chromatographischem Weg.

Bevorzugt sind racemische als auch enantiomerenreine Verbindungen der Formel I mit folgender Struktur:



Unter Zuckerresten werden Verbindungen verstanden, die sich von Aldosen und Ketosen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen ableiten, die der D- oder L-Reihe angehören können; dazu gehören auch Aminozucker, Zuckeralkohole oder Zuckersäuren. Beispielhaft seien genannt Glucose, Mannose, Fructose, Galaktose, Ribose, Erythrose, Glycerinaldehyd, Sedoheptulose, Glucosamin, Galaktosamin, Glucuronsäure, Galakturonsäure, Gluconsäure, Galaktosäure, Mannosäure Glucamin, 3-Amino-1,2-propandiol, Glucarsäure und Galaktarsäure.

Mit Dizucker sind Saccharide gemeint, die aus zwei Zuckereinheiten bestehen. Di-, Tri-, oder Tetrasaccharide entstehen durch acetalartige Bindung von 2 oder mehreren Zuckern. Die Bindungen können dabei in der α - oder β -Form auftreten. Beispielhaft seien genannt Laktose, Maltose und Cellobiose.

Wenn der Zucker substituiert ist, so erfolgt die Substitution bevorzugt am Wasserstoffatom einer OH-Gruppe des Zuckers.

Für die Hydroxygruppen der Zucker kommen im wesentlichen folgende Schutzgruppen in Frage: Benzyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Pivaloyl-, Trityl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, Benzyliden-, Cyclohexyliden- oder Isopropylidenschutzgruppen.

Mit dem Begriff Aminosäuren bzw. Aminosäurereste sind z. B. die stereoisomeren Formen, d. h. D- oder L-Formen, folgender Verbindungen gemeint:

Alanin
Cystein
Asparaginsäure
Glutaminsäure
Phenylalanin
Tryptophan
Tyrosin
Glycin
Histidin
Isoleucin
Lysin
Leucin
Methionin
Asparagin
Prolin
Glutamin
Arginin
Serin
Threonin
Valin
2-Aminoadipinsäure
3-Aminoadipinsäure
beta-Alanin
2-Aminobuttersäure
4-Aminobuttersäure
Piperidinsäure
6-Aminocapronsäure
2-Aminoheptansäure
2-(2-Thienyl)-glycin
Penicillarnin
N-Ethylasparagin
Hydroxylysin

allo-Hydroxylysin	5
3-Hydroxyprolin	
2-Aminoisobuttersäure	
3-Aminoisobuttersäure	
2-Aminopimelinsäure	
2,4-Diaminobuttersäure	
Desmosin	
2,2-Diaminopimelinsäure	
2,3-Diaminopropionsäure	
N-Ethylglycin	10
3-(2-Thienyl)-alanin	
Sarkosin	
N-Methylisoleucin	
6-N-Methyllysin	
N-Methylvalin	
Norvalin	15
4-Hydroxyprolin	
Isodesmosin	
allo-Isoleucin	
N-Methylglycin	20
Norleucin	
Ornithin.	

Die Kurzschreibweise der Aminosäuren erfolgte nach der allgemein üblichen Schreibweise (vgl. Schröder, Lübke, The Peptides, Band I, New York 1965, Seiten XXII-XXIII; Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band XV/1 und 2, Stuttgart 1974). Die Aminosäure pGlu steht für Pyroglutamyl, Nal für 3-(2-Naphthyl)-alanin, Azagly-NH₂ für eine Verbindung der Formel NH₂-NH-CONH₂ und D-Asp für die D-Form von Asparaginsäure. Peptide sind ihrer chemischen Natur nach Säureamide und zerfallen bei der Hydrolyse in Aminosäuren.

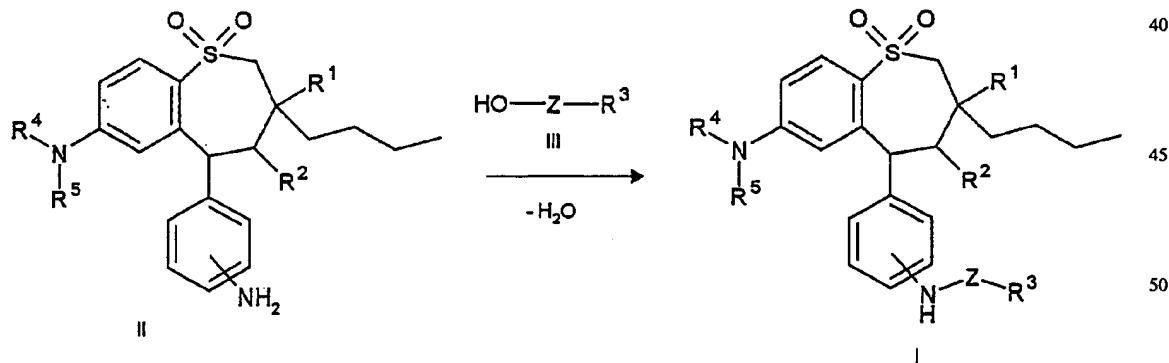
Unter Diaminosäurerest, Triaminosäurerest, Tetraaminosäurerest versteht man Peptide, die aus 2 bis 4 der oben genannten Aminosäuren aufgebaut sind.

Geeignete Schutzgruppen (siehe z. B. T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis") für Aminosäuren sind in erster Linie:

Arg(Tos), Arg(Mts), Arg(Mtr), Arg(PMV), Asp(OBzl), Asp(OBut), Cys(4-MeBzl), Cys(Acm), Cys(SBut), Glu(Obzl), Glu(Obut), His(Tos), His(Fmoc), His(Dnp), His(Trt), Lys(Cl-Z), Lys(Boc), Met(O), Ser(Bzl), Ser(But), Thr(Bzl), Thr(But), Trp(Mts), Trp(CHO), Tyr(Br-Z), Tyr(Bzl) oder Tyr(But) eingesetzt werden.

Als Aminoschutzgruppen werden bevorzugt der durch katalytische Hydrierung abspaltbare Benzyloxycarbonyl-(Z-)Rest, der durch schwache Säuren abspaltbare 2-(3,5-Dimethoxyphenyl)propyl(2)oxycarbonyl (Ddz-) oder Trityl(Trt)-Rest und der durch sekundäre Amine abspaltbare 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl-(Fmoc)-Rest herangezogen.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung von 1,4-Benzothiazepin-1,1-dioxidderivate der Formel I:



Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Amin der Formel II, in der R¹, R², R⁴ und R⁵ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III, in der R³ und Z die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, unter Wasserabspaltung zu einer Verbindung der Formel I umsetzt und die erhaltene Verbindung der Formel I gegebenenfalls in ein physiologisch verträgliche Salz oder ein physiologisch funktionelles Derivat überführt. Wenn es sich bei dem Rest R³ um eine Monoaminoäure oder einen Monozuckerrest handelt, können diese Reste gegebenenfalls auch noch nach der Bindung an das Amin der Formel II stufenweise zum Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest, oder Diaminosäurerest, Triaminosäurerest, Tetraaminosäurerest; verlängert werden.

Die Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate stellen ideale Arzneimittel zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, insbesondere von Hyperlipidämie dar. Die Verbindungen der Formel I eignen sich ebenfalls zur Beeinflussung des Serumcholesterinspiegels sowie zur Prävention und Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen. Die Verbindungen können gegebenenfalls auch in Kombination mit Statinen, wie z. B. Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Cerivastatin, Lovastatin oder Atorvastin verabreicht werden. Folgende Befunde belegen die pharmakologische Wirksamkeit der erfundungsgemäßen Verbindungen.

DE 198 25 804 A 1

Die biologische Prüfung der erfundungsgemäßen Verbindungen erfolgte durch Ermittlung der ED₂₀₀ Ausscheidung. Diese Prüfung untersucht die Wirkung der erfundungsgemäßen Verbindungen auf den Gallensäuretransport im Ileum und die fäkale Ausscheidung von Gallensäuren bei der Ratte nach oraler Verabreichung zweimal täglich. Es wurden die Diastereomerengemische der Verbindungen geprüft.

5 Der Test wurde wie folgt durchgeführt:

1) Zubereitung der Test- und Referenzsubstanzen

Zur Formulierung einer wässrigen Lösung diente folgende Rezeptur:

10 Die Substanzen wurden in adäquatem Volumen einer Solutol (= Polyethylenglykol 600 Hydroxystearat; BASF, Ludwigshafen, Deutschland; Chargennr. 1763) enthaltenden wässrigen Lösung gelöst, so daß eine Endkonzentration von 5% Solutol in der wässrigen Lösung vorliegt. Die Lösungen/Suspensionen wurden in einer Dosierung von 5 ml/kg per os verabreicht.

15 2) Versuchsbedingungen

Männliche Wistar Ratten (Kastengrund, Hoechst AG, Gewichtsbereich 250–350 g) wurden in Gruppen zu jeweils 6 Tieren und ab 10 Tagen vor Behandlungsbeginn (Tag 1) bei einem umgekehrten Tag/Nacht Rhythmus (4.00, 16.00 dunkel, 16.00–4.00 hell) gehalten und erhielten eine Standard Futtermischung (Altromin, Lage, Deutschland). Drei Tage vor 20 Versuchsbeginn (Tag 0) wurden die Tiere in Gruppen mit jeweils 4 Tieren eingeteilt.

Einteilung der Tiere in Behandlungsgruppen

25	Nummer der Gruppe	Tiernr. / Analysennr.	Testsubstanz ¹	Dosis (mg/kg/d)
30	1	1-4	negative Kontrolle	Trägersubstanz
35	2	5-8	Testsubstanz Dosis 1	2 x 0,008
40	3	9-12	Testsubstanz Dosis 2	2 x 0,02
45	4	13-16	Testsubstanz Dosis 3	2 x 0,1
	5	17-20	Testsubstanz Dosis 4	2 x 0,5

50 ¹ gelöst/suspendiert in 5% Solutol HS 15/0,4% Stärkeschleim

3) Versuchsablauf

55 Nach intravenöser oder subkutaner Verabreichung von 5 µCi ¹⁴C-Taurocholat pro Ratte (Tag 0) wurden die Träger- oder Testsubstanzen um 7.00–8.00 und um 15.00–16.00 des folgenden Tages (Tag 1) gegeben (Behandlung für einen Tag). Kotproben für die Analyse von ¹⁴C-Taurocholat wurden alle 24 Stunden direkt nach der Verabreichung der morgendlichen Dosis genommen. Die Fäzes wurden gewogen, bei -18°C gelagert und später in 100 ml Aqua demineralisata suspendiert und homogenisiert (Ultra Turrax, Janke & Kunkel, IKA-Werk). Aliquote Teile (0,5 g) wurden gewogen und auf Verbrennungshütchen (Combustion Cones, Canberra Packard) in einer Verbrennungsapparatur (Tri Carb[®] 307 combuster Canberra Packard GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland) verbrannt. Das entstandene ¹⁴CO₂ wurde mit Carbo-Sorbe[®] (Canberra Packard) absorbiert. Die folgenden ¹⁴C Radioaktivitätsmessungen wurden nach Zugabe des Szintillators (Perma-Fluor complete scintillation cocktail Nr. 6013187, Packard) zu den Proben mit Hilfe der Flüssigszintillationszählung (LSC) bestimmt. Die fäkale Ausscheidung von ¹⁴C-Taurocholsäure wurde als kumulative und/oder prozentuale Restradioaktivität berechnet (siehe unten).

DE 198 25 804 A 1

4) Beobachtungen und Messungen

Die fäkale Ausscheidung von ^{14}C -TCA wurde in verbrannten aliquoten Teilen der in 24 Stunden-Intervallen genommenen Kotproben bestimmt, als "kumulativer Prozentsatz" der verabreichten Aktivität berechnet und als % der Restaktivität (= verbleibende Aktivität, d. h. verabreichte Aktivität abzüglich der bereits ausgeschiedenen Aktivität) ausgedrückt. Für die Berechnung der Dosis-Wirkungs-Kurven wurde die Ausscheidung von ^{14}C Taurocholsäure als Prozentanteil der entsprechenden Werte der Kontrollgruppe (behandelt mit Trägersubstanz) ausgedrückt. Die ED₂₀₀, d. h. die Dosis, die die fäkale Ausscheidung von ^{14}C Taurocholsäure auf 200% der Kontrollgruppe steigert, wird durch Interpolation aus einer sigmoiden oder linearen Dosis-Wirkungs-Kurve berechnet. Die kalkulierte ED₂₀₀ entspricht einer Dosis, die die fäkale Ausscheidung von Gallensäuren verdoppelt.

5) Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt Meßwerte der ED₂₀₀ Ausscheidung.

Tabelle 1

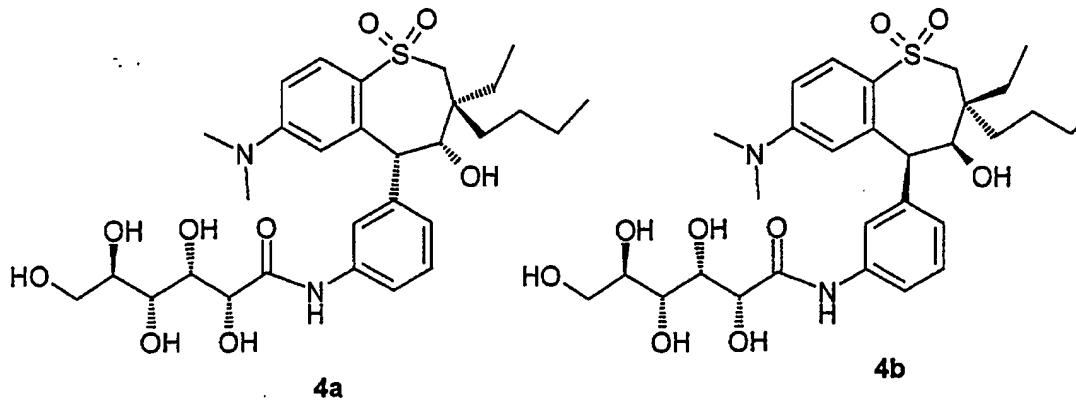
Verbindungen aus Beispiel	ED ₂₀₀ Ausscheidung (mg/kg/d) p.o.
2	0,008
3	0,04
4	0,04
Vergleichsbeispiele	
1	0,8
2	1,0
3	0,9

6) Diskussion

Aus den Meßdaten ist abzulesen, daß die erfundungsgemäßen Verbindungen der Formel I gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen eine um den Faktor 20 bis 100 bessere Wirkung aufweisen.

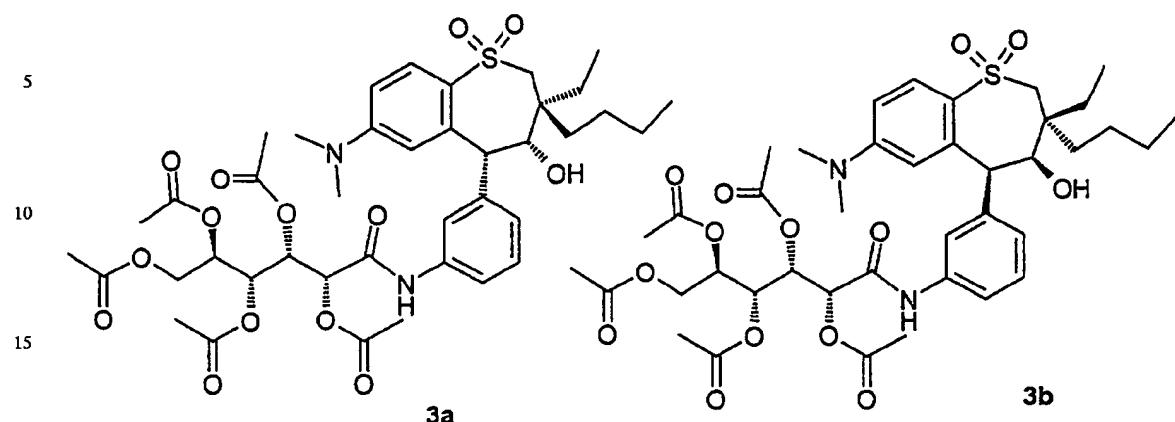
Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, ohne dieselbe auf in den Beispielen beschriebene Produkte und Ausführungsformen einzuschränken.

Beispiel 1



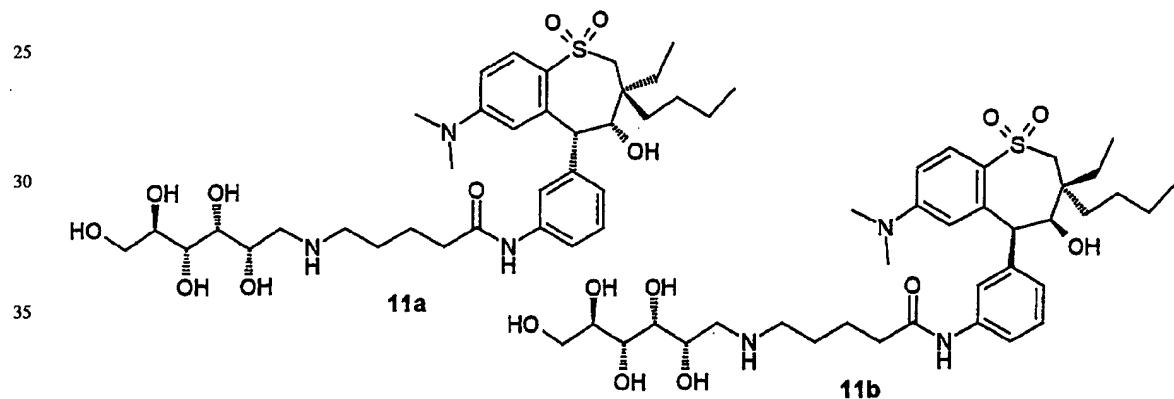
$C_{30}H_{44}N_2O_9S$ (608.76). MS $(M + H)^+ = 609.3$

Beispiel 2



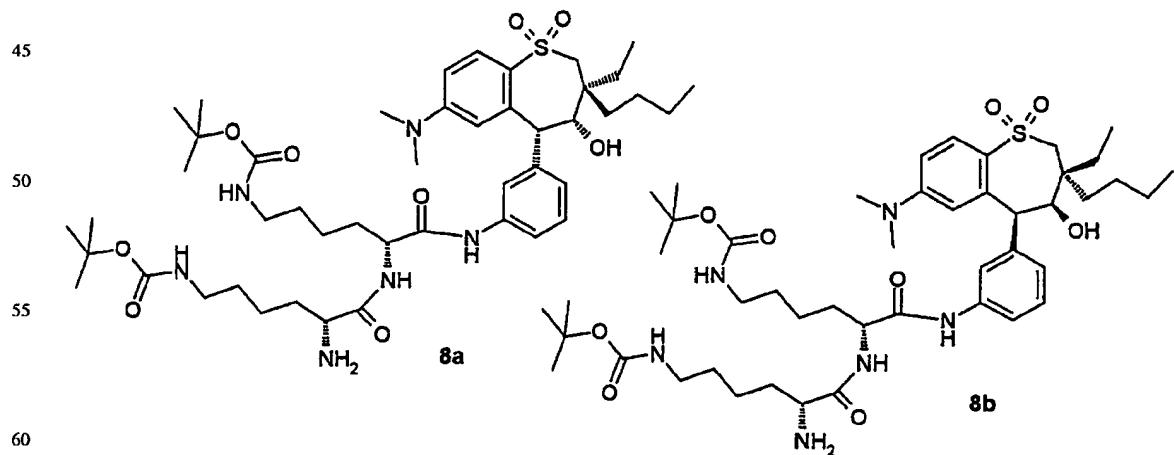
20 $C_{40}H_{54}N_2O_{14}S$ (818.40), MS $(M + H)^+ = 819.3$

Beispiel 3



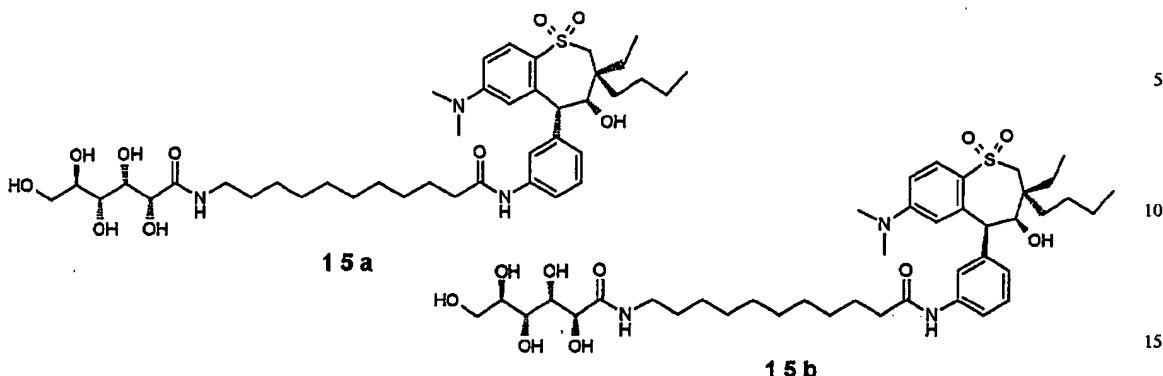
40 $C_{35}H_{55}NO_9S$ (693.91), MS $(M + H)^+ = 694.4$

Beispiel 4



$C_{46}H_{74}N_6O_9S$ (887.20), MS $(M + H)^+ = 887.5$

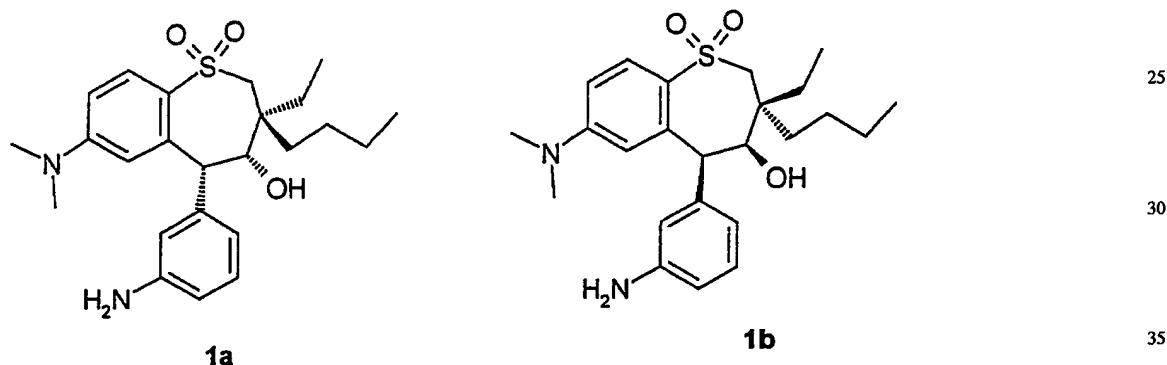
Beispiel 5



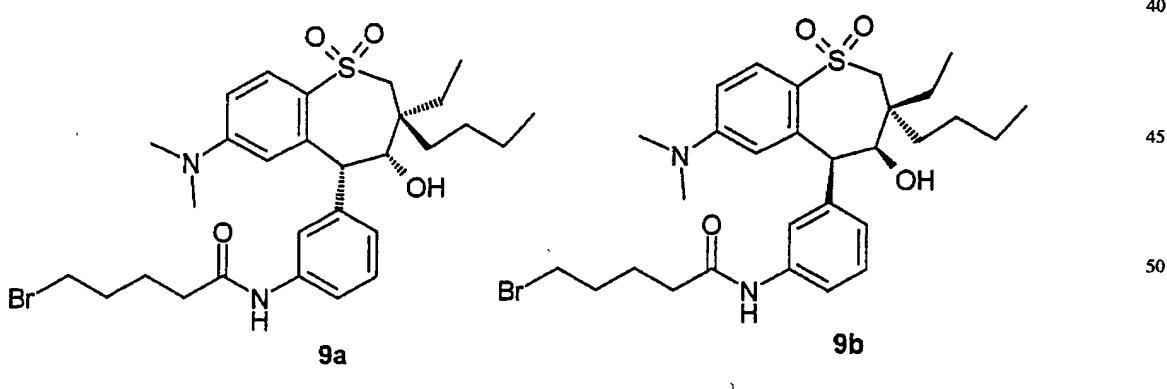
$C_{41}H_{65}N_3O_{10}S$ (792.05). MS $(M + H)^+ = 792.5$.
Vergleichsbeispiele aus PCT/US97/04076:

20

Vergleichsbeispiel 1



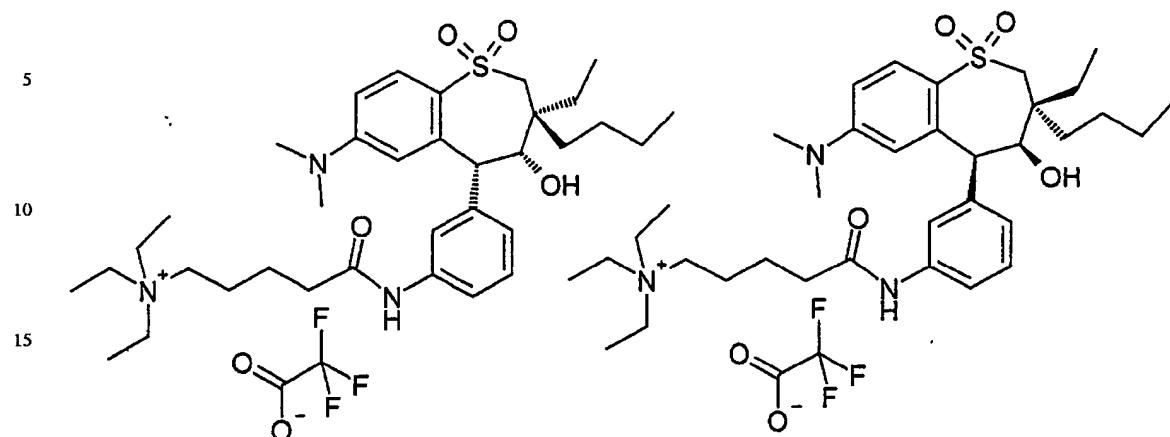
Vergleichsbeispiel 2



60

65

Vergleichsbeispiel 3

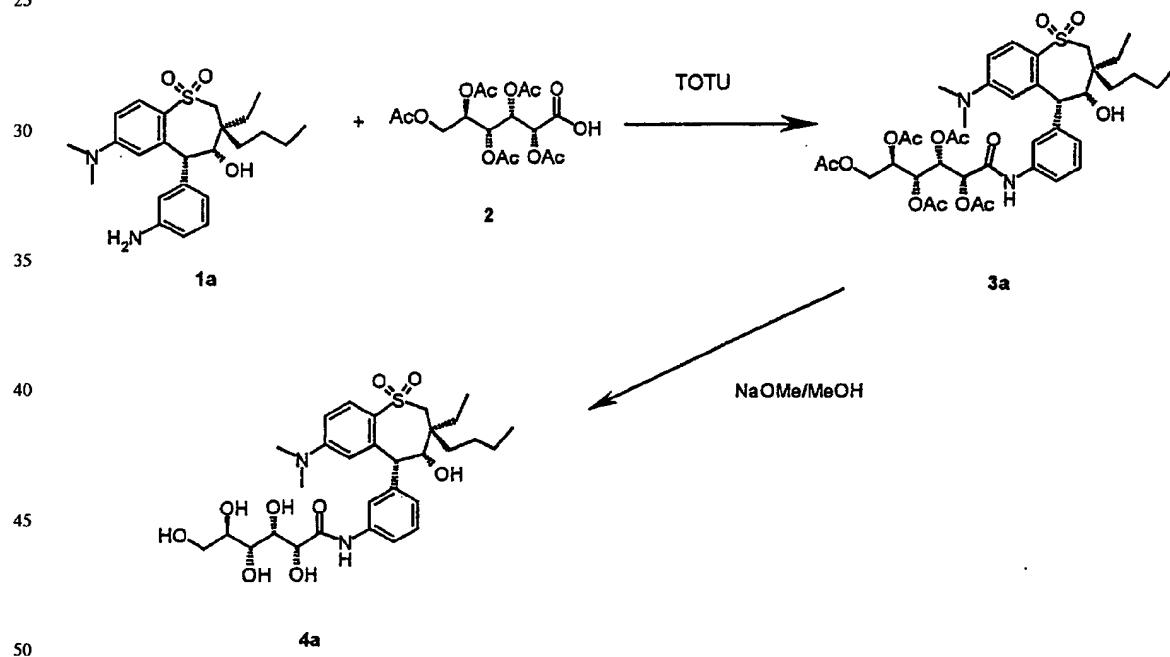


20

Die Beispiele bzw. Vergleichsbeispiele wurden wie folgt hergestellt (bei den Darstellungen wird nur die Synthese der α -Diastereomeren gezeigt):

Formelschema 1

25



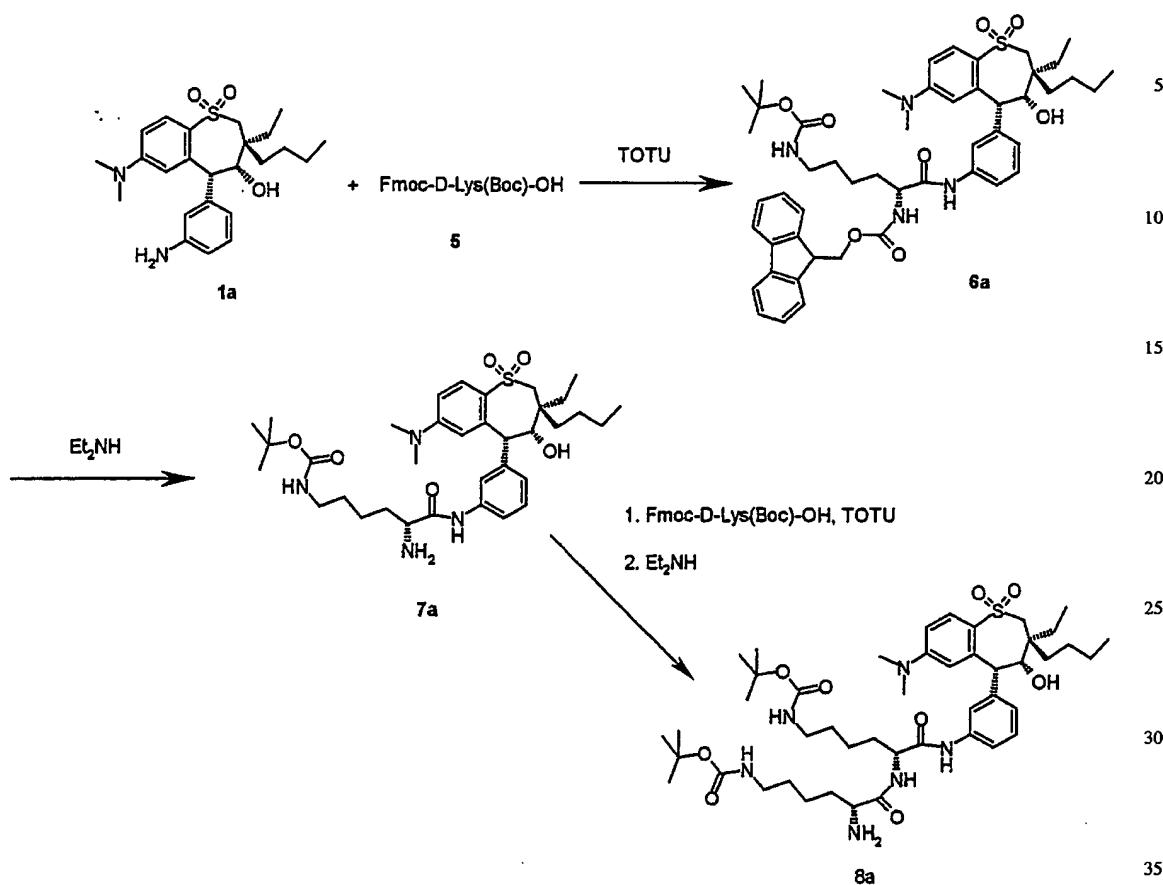
55

60

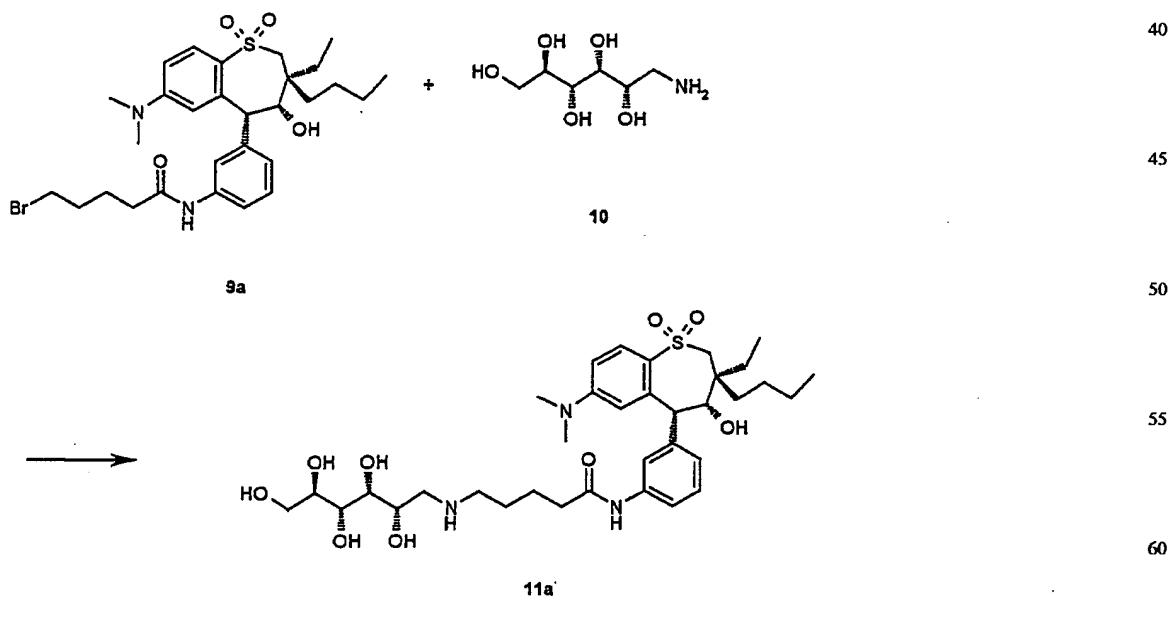
65

DE 198 25 804 A 1

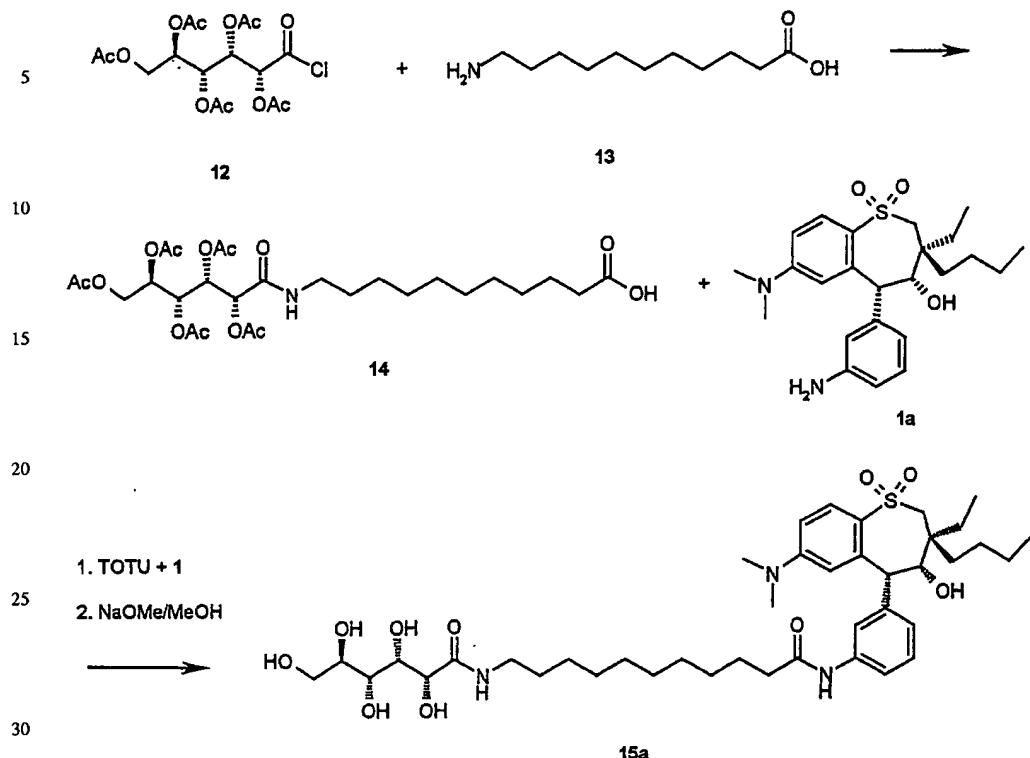
Formelschema 2



Formelschema 3



Formelschema 4



Synthese von Verbindung 3 als Diastereomerengemisch

300 mg (0.69 mmol) 1a/b (Herstellung analog PCT/US 97/04076) und 700 mg (1.7 mmol) Penta-O-acetyl-D-gluconäure (Org. Synth. Band 5, 887) werden in 10 ml DMF (Dimethylformamid) gelöst. Nacheinander werden dazu 700 mg (2.1 mmol) TOTU (Fluka), 250 mg (1.7 mmol) Oxim (Hydroximino-cyanessigsäure-ethylester; Fluka) und 0.7 ml (5.5 mmol) NEM (4-Ethyl-morpholin) zugegeben. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird mit 100 ml Ethylacetat verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie (Ethylacetat/n-Heptan 2 : 1) gereinigt und man erhält 502 mg (88%) 3a/b als amorpher Feststoff. DC (Ethylacetat/n-Heptan 2 : 1) R_f = 0.3. Das Produkt 3a/b hat die gleiche Retention wie das Edukt 1a/b, färbt allerdings mit 2 M Schwefelsäure unterschiedlich. $\text{C}_{40}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{S}$ (818.40), MS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ = 819.3.

Synthese von Verbindung 4 als Diastereomerengemisch

455 mg (0.55 mmol) 3a/b werden in 20 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 0.3 ml einer methanolischen 1 M Natriummethanolat-Lösung lässt man eine Stunde bei Raumtemperatur stehen. Dann wird mit methanolischer HCl-Lösung neutralisiert und eingeengt. Der Rückstand wird mit Flashchromatographie (Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak 30/5/1) gereinigt und man erhält 280 mg (83%) 4a/b als amorpher Feststoff. DC (Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak 30/5/1). R_f = 0.2. $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}$ (608.76), MS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ = 609.3.

Synthese von Verbindung 6 als Diastereomerengemisch

150 mg (0.35 mmol) 1a/b und 245 mg (0.52 mmol) Fmoc-D-Lys(Boc)-OH 5 (Fluka) in 6 ml DMF werden mit 169 mg TOTU, 74 mg Oxim und 0.5 ml NEM analog der Synthese von Verbindung 3 umgesetzt. Ausbeute 290 mg (94%) 6a/b als amorpher Feststoff. DC (Ethylacetat/n-Heptan 2 : 1). R_f = 0.6. $\text{C}_{50}\text{H}_{64}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ (881.15), MS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ = 881.5.

Synthese von Verbindung 7 als Diastereomerengemisch

285 mg (0.32 mmol) 6a/b werden in 5 ml DMF gelöst. Nach Zugabe von 0.6 ml Diethylamin lässt man 30 Minuten stehen. Die Aufarbeitung erfolgt analog der Synthese von Verbindung 3. Ausbeute 173 mg (81%) 7a/b als amorpher Feststoff. DC (Methylenchlorid/Methanol 15 : 1). R_f = 0.2. Edukt 6a/b R_f = 0.4. $\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ (658.91), MS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ = 659.4.

DE 198 25 804 A 1

Synthese von Verbindung 8 als Diastereomerengemisch

168 mg (0.25 mmol) 7a/b werden analog der Synthese von Verbindung 6 und 7 umgesetzt und man erhält 169 mg (75% über zwei Stufen) 8a/b als amorpher Feststoff. DC (Methylenchlorid/Methanol 9 : 1). $R_f = 0.3$. $C_{46}H_{74}N_6O_9S$ (887.20). MS (M + H)⁺ = 887.5.

5

Synthese von Verbindung 11 als Diastereomerengemisch

77 mg (0.013 mmol) 9a/b (Herstellung analog PCT/ US 97104076) werden in 4 ml DMF gelöst. Nach Zugabe von 150 mg (0.082 mmol) 10 (Glucamin, Fluka) wird zwei Stunden auf 80°C erwärmt. Danach wird mit 50 ml Ethylacetat verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird mittels Flashchromatografie (Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak 30/5/1) gereinigt und man erhält 55 mg (61%) 11a/b als amorphen Feststoff. DC (Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak 30/5/1). $R_f = 0.3$. $C_{35}H_{55}NO_9S$ (693.91). MS (M + H)⁺ = 694.4.

10

15

Synthese von Verbindung 14

8.0 g (18.8 mmol) 12 (Penta-O-acetyl-D-gluconsäurechlorid; Org. Synth. Band 5, 887) werden zu einer Suspension von 8.0 g (40 mmol) 13 (Fluka) in 150 ml wasserfreiem DMF zugegeben. Diese Suspension wird 20 Stunden bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Anschließend werden 500 ml Ethylacetat und 200 ml Wasser zugegeben. Die wässrige Phase wird nochmals mit 250 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird dreimal mit Natriumchloridlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingeengt. Ausbeute 9.5 g (86%) 14 als farbloses Öl. DC (Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak 30/10/3). $R_f = 0.8$. $C_{27}H_{43}NO_{13}$ (589.64). MS (M + H)⁺ = 590.4.

20

25

Synthese von Verbindung 15 als Diastereomerengemisch

200 mg (0.34 mmol) 14, 78 mg (0.18 mmol) 1a/b, 240 mg TOTU, 80 mg Oxim und 0.3 ml NEM werden in 4 ml DMF analog der Vorschrift für Verbindung 4 umgesetzt.

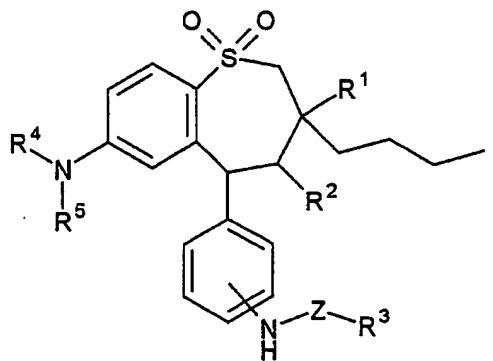
Nach Flashchromatographie (Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak 30/5/1) erhält man 47 mg (33%, über zwei Stufen) 15a/b als amorpher Feststoff. DC (Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak 30/5/1). $R_f = 0.2$. $C_{41}H_{65}N_3O_{10}S$ (792.05) MS (M + H)⁺ = 792.5.

30

Patentansprüche

1. 1,4-Benzothiazepin-1,1-dioxidderivate der Formel I,

35



40

45

50

worin bedeuten

R¹ Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

R² H, OH, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl;

R³ Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest, wobei der Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest oder Tetrazuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;

Aminosäurerest, Diaminosäurerest, Triaminosäurerest, Tetraaminosäurerest, wobei der Aminosäurerest, Diaminosäurerest, Triaminosäurerest oder Tetraaminosäurerest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe;

R⁴ Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

60

R⁵ Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

Z-(C=O)_n-C₀-C₁₆-Alkyl-, -(C=O)_n-C₀-C₁₆-Alkyl-NH-, -(C=O)_n-C₀-C₁₆-Alkyl-O-, -(C=O)_n-C₁-C₁₆-Alkyl-(C=O)_m, eine kovalente Bindung;

n 0 oder 1;

m 0 oder 1;

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

65

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass einer oder mehrere der Reste die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

R¹ Ethyl, Propyl, Butyl;

R² H, OH, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl;

R³ Zuckerrest, Dizuckerrest, wobei der Zuckerrest oder Dizuckerrest, gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;

5 Aminosäurerest, Diaminosäurerest, wobei der Aminosäurerest oder Diaminosäurerest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe;

R⁴ Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

R⁵ Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

10 Z -(C=O)_n-C₀-C₁₆-Alkyl-, -(C=O)_n-C₀-C₁₆-Alkyl-NH-, -(C=O)_n-C₀-C₁₆-Alkyl-O-, -(C=O)_n-C₁-C₁₆-Alkyl-(C=O)_m, eine kovalente Bindung;

n 0 oder 1;

m 0 oder 1;

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

15 3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß einer oder mehrere der Reste die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

R¹ Ethyl;

R² OH;

R³ Zuckerrest, wobei der Zuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;

20 Diaminosäurerest wobei der Diaminosäurerest, gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe;

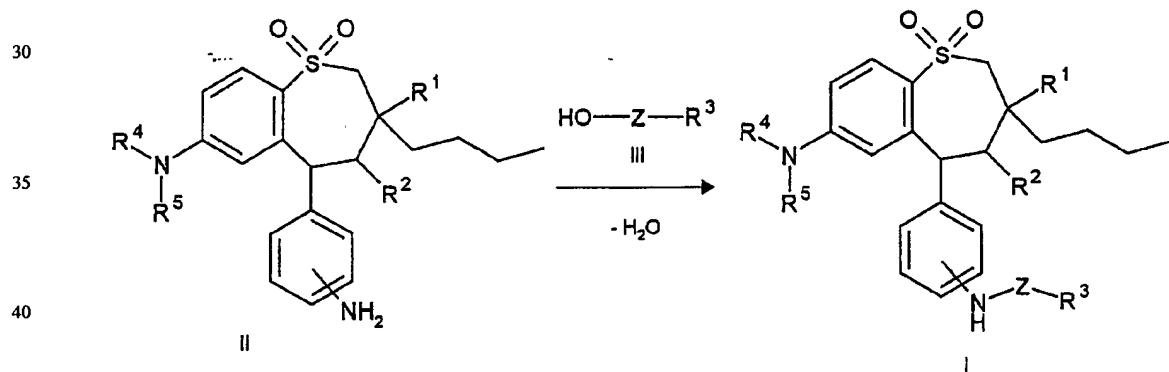
R⁴ Methyl;

R⁵ Methyl;

Z -(C=O)-C₀-C₄-Alkyl, eine kovalente Bindung;

25 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man nach folgendem Formelschema



ein Amin der Formel II, in der R¹, R², R⁴ und R⁵ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III, in der R³ und Z die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, unter Wasserabspaltung zu einer Verbindung der Formel I umgesetzt und die erhaltene Verbindung der Formel I gegebenenfalls in ein physiologisch verträgliche Salz oder ein physiologisch funktionelles Derivat überführt.

45 5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3.

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und ein oder mehrere Statine.

50 7. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Anwendung als Medikament zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.

8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

55 9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hyperlipidämie.

10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Beeinflussung des Serumcholesterinspiegels.

60 11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention arteriosklerotischer Erscheinungen.

1/9/1
DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

012935339 **Image available**

WPI Acc No: 2000-107186/200010

XRAM Acc No: C00-032445

New 1,4-benzothiazepine-1,1-dioxide derivatives useful in treating hyperlipidemia, hypercholesterolemia and atherosclerosis

Patent Assignee: AVENTIS PHARMA DEUT GMBH (AVET); HOECHST MARION ROUSSEL DEUT GMBH (HMRI); AVENTIS PHARM DEUT GMBH (AVET); HOECHST MARION ROUSSEL DEUT (HMRI)

Inventor: ENHSEN A; FRICK W; GLOMBIK H; HEUER H

Number of Countries: 087 Number of Patents: 048

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 19825804	A1	19991216	DE 198025804	A	19980610	200010 B
WO 9964409	A2	19991216	WO 99EP3743	A	19990529	200010
WO 9964410	A1	19991216	WO 99EP3701	A	19990528	200010
AU 9945019	A	19991230	AU 9945019	A	19990528	200022
AU 9945031	A	19991230	AU 9945031	A	19990529	200022
DE 19825804	C2	20000824	DE 198025804	A	19980610	200041
NO 200006251	A	20010207	WO 99EP3743	A	19990529	200116
			NO 20006251	A	20001208	
EP 1086092	A1	20010328	EP 99927784	A	19990528	200118
			WO 99EP3701	A	19990528	
EP 1086113	A2	20010328	EP 99927802	A	19990529	200118
			WO 99EP3743	A	19990529	
US 6221897	B1	20010424	US 9613119	P	19960311	200125
			WO 99EP3743	A	19990529	
			US 99398315	A	19990920	
BR 9912188	A	20010410	BR 9912188	A	19990528	200128
			WO 99EP3701	A	19990528	
CZ 200004591	A3	20010411	WO 99EP3743	A	19990529	200130
			CZ 20004591	A	19990529	
CZ 200004592	A3	20010411	WO 99EP3701	A	19990528	200130
			CZ 20004592	A	19990528	
ZA 200007060	A	20010926	ZA 20007060	A	20001130	200161
CN 1305469	A	20010725	CN 99807171	A	19990528	200164
CN 1305487	A	20010725	CN 99807172	A	19990529	200164
KR 2001052682	A	20010625	KR 2000713931	A	20001208	200173
KR 2001052701	A	20010625	KR 2000713964	A	20001208	200173
ZA 200007061	A	20011031	ZA 20007061	A	20001130	200173
HU 200102554	A2	20011029	WO 99EP3743	A	19990529	200175
			HU 20012554	A	19990529	
HU 200102256	A2	20011228	WO 99EP3701	A	19990528	200216
			HU 20012256	A	19990528	
US 20020045583	A1	20020418	US 99398315	A	19990920	200228
			US 2001773772	A	20010202	
MX 2000012207	A1	20010901	MX 200012207	A	20001208	200239
MX 2000012208	A1	20010901	MX 200012208	A	20001208	200239
US 6387944	B1	20020514	WO 99EP3701	A	19990528	200239
			US 2000719047	A	20001207	
JP 2002517490	W	20020618	WO 99EP3743	A	19990529	200242
			JP 2000553418	A	19990529	
JP 2002517491	W	20020618	WO 99EP3701	A	19990528	200242
			JP 2000553419	A	19990528	

NZ 508681	A	20020628	NZ 508681	A	19990529	200252
			WO 99EP3743	A	19990529	
US 6441022	B1	20020827	WO 99EP3743	A	19990529	200259
			US 99398315	A	19990920	
			US 2001773772	A	20010202	
AU 752633	B	20020926	AU 9945031	A	19990529	200268
AU 753275	B	20021010	AU 9945019	A	19990528	200279
EP 1086092	B1	20021113	EP 99927784	A	19990528	200282
			WO 99EP3701	A	19990528	
DE 59903411	G	20021219	DE 99503411	A	19990528	200302
			EP 99927784	A	19990528	
			WO 99EP3701	A	19990528	
US 20030017996	A1	20030123	WO 99EP3743	A	19990529	200310
			US 99398315	A	19990920	
			US 2001773772	A	20010202	
			US 2002201050	A	20020724	
JP 3374129	B2	20030204	WO 99EP3743	A	19990529	200317
			JP 2000553418	A	19990529	
ES 2182535	T3	20030301	EP 99927784	A	19990528	200322
US 6642269	B2	20031104	WO 99EP3743	A	19990529	200374
			US 99398315	A	19990920	
			US 2001773772	A	20010202	
			US 2002201050	A	20020724	
RU 2215001	C2	20031027	WO 99EP3701	A	19990528	200381
			RU 2001101491	A	19990528	
EP 1086113	B1	20040211	EP 99927802	A	19990529	200412
			WO 99EP3743	A	19990529	
RU 2220141	C2	20031227	WO 99EP3743	A	19990529	200413
			RU 2001101499	A	19990529	
DE 59908522	G	20040318	DE 99508522	A	19990529	200421
			EP 99927802	A	19990529	
			WO 99EP3743	A	19990529	
US 20040087648	A1	20040506	WO 99EP3743	A	19990529	200430
			US 99398315	A	19990920	
			US 2001773772	A	20010202	
			US 2002201050	A	20020724	
			US 2003606771	A	20030627	
ES 2215387	T3	20041001	EP 99927802	A	19990529	200466
IL 140078	A	20040831	IL 140078	A	19990529	200467
MX 220323	B	20040510	WO 99EP3701	A	19990528	200501
			MX 200012208	A	20001208	
MX 220324	B	20040510	WO 99EP3743	A	19990529	200501
			MX 200012207	A	20001208	
IN 200000782	P4	20050304	IN 2000CN782	A	20001206	200547
			WO 99DK3701	A		
CN 1127497	C	20031112	CN 99807171	A	19990528	200565

Priority Applications (No Type Date) : DE 198025804 A 19980610

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

DE 19825804 A1 14 C07D-337/08
WO 9964409 A2 G C07D-337/00

Designated States (National) : AE AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN
CU CZ DE DK EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ
LC LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK
SL TJ TM TR TT UA UG US UZ VN YU ZA ZW

Designated States (Regional) : AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR

IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SL SZ UG ZW
 WO 9964410 A1 G C07D-337/08
 Designated States (National): AE AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN
 CU CZ DE DK EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ
 LC LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK
 SL TJ TM TR TT UA UG US UZ VN YU ZA ZW
 Designated States (Regional): AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR
 IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SL SZ UG ZW
 AU 9945019 A C07D-337/08 Based on patent WO 9964410
 AU 9945031 A C07D-337/00 Based on patent WO 9964409
 DE 19825804 C2 C07D-337/08
 NO 200006251 A C07D-000/00
 EP 1086092 A1 G C07D-337/08 Based on patent WO 9964410
 Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
 NL PT SE
 EP 1086113 A2 G C07H-015/26 Based on patent WO 9964409
 Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
 NL PT SE
 US 6221897 B1 A61K-031/38 Provisional application US 9613119
 Cont of application WO 99EP3743
 BR 9912188 A C07D-337/08 Based on patent WO 9964410
 CZ 200004591 A3 C07D-337/08 Based on patent WO 9964409
 CZ 200004592 A3 C07D-337/08 Based on patent WO 9964410
 ZA 200007060 A 39 C07D-000/00
 CN 1305469 A C07D-337/08
 CN 1305487 A C07H-015/26
 KR 2001052682 A C07H-015/26
 KR 2001052701 A C07D-337/08
 ZA 200007061 A 38 A61K-000/00
 HU 200102554 A2 C07H-015/26 Based on patent WO 9964409
 HU 200102256 A2 C07D-337/08 Based on patent WO 9964410
 US 20020045583 A1 A61K-031/7048 Cont of application US 99398315
 MX 2000012207 A1 C07D-337/00
 MX 2000012208 A1 A61K-031/38
 US 6387944 B1 A61K-031/38 Based on patent WO 9964410
 JP 2002517490 W 29 C07D-337/08 Based on patent WO 9964409
 JP 2002517491 W 22 C07K-005/033 Based on patent WO 9964410
 NZ 508681 A C07D-337/00 Based on patent WO 9964409
 US 6441022 B1 A61K-031/38 Cont of application WO 99EP3743
 Cont of application US 99398315
 Cont of patent US 6221897
 AU 752633 B C07D-337/00 Previous Publ. patent AU 9945031
 Based on patent WO 9964409
 AU 753275 B C07D-337/08 Previous Publ. patent AU 9945019
 Based on patent WO 9964410
 EP 1086092 B1 G C07D-337/08 Based on patent WO 9964410
 Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
 NL PT SE
 DE 59903411 G C07D-337/08 Based on patent EP 1086092
 Based on patent WO 9964410
 US 20030017996 A1 A61K-031/7042 Cont of application WO 99EP3743
 Cont of application US 99398315
 Cont of application US 2001773772
 Cont of patent US 6221897
 Cont of patent US 6441022
 JP 3374129 B2 15 C07D-337/08 Previous Publ. patent JP 200217490
 Based on patent WO 9964409

ES 2182535	T3	C07D-337/08	Based on patent EP 1086092
US 6642269	B2	A61K-031/38	Cont of application WO 99EP3743
			Cont of application US 99398315
			Cont of application US 2001773772
			Cont of patent US 6221897
			Cont of patent US 6441022
RU 2215001	C2	C07D-337/08	Based on patent WO 9964410
EP 1086113	B1 G	C07H-015/26	Based on patent WO 9964409
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE			
RU 2220141	C2	C07D-337/08	Based on patent WO 9964409
DE 59908522	G	C07H-015/26	Based on patent EP 1086113
			Based on patent WO 9964409
US 20040087648	A1	A61K-031/38	Cont of application WO 99EP3743
			Cont of application US 99398315
			Cont of application US 2001773772
			Cont of application US 2002201050
			Cont of patent US 6221897
			Cont of patent US 6441022
			Cont of patent US 6642269
ES 2215387	T3	C07H-015/26	Based on patent EP 1086113
IL 140078	A	C07H-019/24	Based on patent WO 9964409
MX 220323	B	A61K-031/38	Based on patent WO 9964410
MX 220324	B	C07D-337/00	Based on patent WO 9964409
IN 200000782	P4 E	C07D-337/08	
CN 1127497	C	C07D-337/08	

Abstract (Basic): DE 19825804 A1

NOVELTY - 1,4-benzothiazepine-1,1-dioxide derivatives (I) and their salts and functional derivatives are new.

DETAILED DESCRIPTION - 1,4-Benzothiazepine-1,1-dioxide derivatives of formula (I), and salts and functional derivatives of (I), are new:

(N.B. The claimed compounds are consistently named as 1,4-benzothiazepine derivatives but the corresponding formula in the patent lacks the 4-N in the ring. The 4-N is replaced by an angle C atom i.e. a benzothiepin compound. As the locant numbers are given, we have amended the formula).

R1, R4, R5=methyl, ethyl, propyl or butyl;

R2=H, OH, NH₂ or 1-6C alkylamino;

R3=a mono-, di-, tri- or tetra-sugar residue, which is optionally protected by one or more sugar-protecting groups; or an amino acid or di-, tri- or tetraamino acid residue, all optionally protected by an amino acid protecting group;

Z'=(CO)n-Q-, (CO)n-Q-NH, (CO)n-Q-O, (CO)n-Q-(CO)m, or a covalent bond;

Q=0-16C alkyl;

n, m=0 or 1

INDEPENDENT CLAIMS are included for medicaments containing one or more compounds (I) and optionally containing one or more statin compounds.

ACTIVITY - Antihyperlipidemic; antiarteriosclerotic; antihypercholesteremic.

MECHANISM OF ACTION - None given.

USE - (I) are useful for treatment or prevention of hyperlipidemia, hypercholesterolemia and arteriosclerosis.

ADVANTAGE - (I) are capable of increasing fecal excretion of bile acids, even at low dosages.

In tests, rats were treated with 5 microCi of ¹⁴C-taurocholate on day 0, then treated with active compound at 7-8 a.m. and 3-4 p.m. on the following day. Fecal samples were analyzed every 24 hours after administration of the active compound to determine the dose of active compound which doubled the excretion of ¹⁴C-taurocholate (i.e. the ED₂₀₀ value). For a mixture of compounds (3a) and (3b) (where T=acetyl), this dosage was 0.008 mg/kg/day.

pp; 14 DwgNo 0/0

Technology Focus:

TECHNOLOGY FOCUS - ORGANIC CHEMISTRY - (I) may be prepared by a claimed process comprising reaction of a compound corresponding to (I), in which NH-Z'-R₃ is replaced by NH₂, with a compound of formula HO-Z'-R₃.

Title Terms: NEW; BENZOTHIAZEPINE; DERIVATIVE; USEFUL; TREAT; HYPERLIPAEMIA ; HYPERCHOLESTEROLAEMIC; ATHEROSCLEROSIS

Derwent Class: B02; B04

International Patent Class (Main): A61K-000/00; A61K-031/38; A61K-031/7042; A61K-031/7048; C07D-000/00; C07D-337/00; C07D-337/08; C07H-015/26; C07H-019/24; C07K-005/033

International Patent Class (Additional): A61K-031/382; A61K-031/70; A61K-038/00; A61P-001/16; A61P-003/00; A61P-003/06; A61P-009/10; A61P-013/04; C07H-007/06; C07H-017/00; C07H-017/02; C07K-005/00; C07K-005/06; C07K-005/068

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B04-D01; B04-N04; B06-D05; B06-F03; B14-D02A2; B14-F06; B14-F07

Chemical Fragment Codes (M2):

01 C316 D015 D016 D019 D022 E660 G012 G100 H1 H103 H141 H2 H211 H4 H405 H484 H8 J0 J011 J3 J341 K0 K4 K441 K8 K850 M1 M113 M210 M211 M212 M214 M231 M240 M273 M282 M315 M321 M332 M344 M349 M381 M391 M412 M511 M520 M531 M540 M710 M904 M905 P814 RA174X-T RA174X-N 01824

Ring Index Numbers: ; 01824

Specific Compound Numbers: RA174X-T; RA174X-N

Generic Compound Numbers: 0011-76301-T; 0011-76301-N

Key Word Indexing Terms:

01 257339-1-0-0-CL, NEW 257341-1-0-0-CL, NEW 257337-1-0-0-CL, NEW 0011-76301-CL, NEW

?

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- INES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.